

약물 전달체로서 HPMC(Hydroxypropyl Methylcellulose)의 응용

김병수 · 윤주용 · 김지웅 · 김문석 · 강길선 · 이해방

1. 서론

최근에 환경오염, 인구의 고령화 등의 이유로 인간은 많은 질병으로부터 고통 받고 있다. 따라서 다양한 질병에 적합한 새로운 약물의 합성 및 이러한 약물을 체내에 효율적으로 전달하기 위한 제형의 개발이 동시에 진행되고 있다. 그러나 어떠한 좋은 약물을 개발한다고 하더라도 약물 하나만으로는 질병을 치료할 수는 없다. 그래서 약물과 함께 제제를 구성하면서, 약물이 환자의 체내에 생체 적합하고, 부작용이 발생하지 않도록 도와주는 부형제의 존재가 필요한 것이다.

부형제는 제제 내에서 사용되는 역할에 따라 다양한 종류로 나눌 수 있다. 원료의 양에 따라 희석 혹은 중량의 목적으로 가하여 정제를 적당한 크기로 만드는 충전제 혹은 작은 의미의 부형제, 정제의 분말 원

료에 결합력을 주어 정제 등의 제조를 용이하게 하는 결합제, 정제 혹은 과립에 첨가하여 경구제제의 붕해를 촉진시키는 붕해제, 과립체의 유동성을 좋게 하고 입자간의 마찰과 접촉을 방지하기 위해 첨가하는 활택제, 액체 원료를 흡수하여 정제로 만들 수 있게끔 도와주는 흡착제, 제제로부터 방출을 제어하기 위해 사용되는 친수성, 소수성 및 pH 의존성에 따라 사용되는 방출제어 첨가제 등이 있다. 이 때, 각 부형제는 단지 그 하나의 역할만을 하는 것은 아니고, 제제 내에 함유되는 성분비에 따라 다른 기능으로 사용되기도 한다.

다양한 부형제들 중 최근에 많이 사용되는 종류로 셀룰로오스 계열의 고분자들이 있다. 셀룰로오스 유도체는 생체 적합하여 다양한 제제연구에 많이 사용되고 있고, 그 종류는 hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), 미결정 셀룰로오스라 하는 microcrystalline

<p>김병수 2007 부경대학교 고분자공학과(학사) 2007~ 부경대학교 고분자공학과(석사과정) 현재 2006~ 한국화학연구원 융합바이오 기술연구센터 현재</p>	<p>윤주용 2006 전북대학교 고분자나노공학과(학사) 2006~ 전북대학교 고분자나노공학과 현재 BK-21 고분자 BIN 융합연구팀 (석사과정)</p>	<p>김지웅 2007 전북대학교 고분자나노공학과(학사) 2007~ 전북대학교 고분자나노공학과 현재 BK-21 고분자 BIN 융합연구팀 (석사과정)</p>
<p>김문석 1990 인하대학교 고분자공학사(학사) 1995 삼성화학페인트(주) 연구원 1995 인하대학교 고분자 공학과(석사) 2001 동경공업대학 전자화학과(박사) 2003~ 한국화학연구원 융합바이오연구센터, 현재 선임연구원</p>	<p>강길선 1981 인하대학교 고분자공학과(학사) 1985 인하대학교 고분자공학과(석사) 1995 아이오와주립대학 생체의용공학과(박사) 2000~ 전북대학교 고분자나노공학과 교수 현재</p>	<p>이해방 1964 동국대학교 화학과(학사) 1966 동국대학교 화학과(석사) 1974 유타대학교 재료공학과(박사) 1976 노스캐롤라이나 치과대학, 선임연구원 1984 밀턴로이샤, 로드사, 켄달, 책임연구원 1984~ 한국화학연구원 융합바이오연구센터, 현재 전문연구위원</p>



Applications of HPMC (Hydroxypropyl Methylcellulose) as Drug Delivery Carrier System

한국화학연구원 융합바이오 기술연구센터 (Byung Soo Kim, Moon Suk Kim, and Hai Bang Lee, Fusion Biotechnology Research Center, Korea Research Institute of Chemical Technology, P.O.Box 107, Yuseong, Daejeon 305-343, Korea) e-mail: hblee@kRICT.re.kr
전북대학교 BK-21 고분자 BIN 융합연구팀 (Ju Yong Youn, Ji Woong Kim, and Gilson Khang, BK-21 Polymer BIN Fusion Research Team, Chonbuk National University, 664-14, Dukjin Ku, Jeonju 561-756, Korea)

cellulose (MCC), hydroxypropylcellulose (HPC), carboxymethyl-cellulose (CMC), ethylcellulose (EC) cellulose acetate (CA) 등이 있고, 이들은 각각의 특성에 따라 경구제제를 비롯한 다양한 제제에 응용되고 있다.

이 중 HPMC는 가장 널리 사용되고 있는 셀룰로오스 계열의 고분자로 평균 분자량, 메틸기와 프로필기의 성분 비율에 의해 특성이 달라진다. 또한 이에 따라 각 제제에서 사용되는 용도도 달라지는데, 일반적으로 경구제제에서 정제나 과립의 제조 시 결합제나 필름형성제로 가장 많이 이용되고 있다. 특히 최근에는 생체 내에서 약물의 효율을 높인 약물전달시스템(drug delivery system)에서 다양하게 이용되고 있다.

본 고에서는 최근 가장 부각되고 있는 약물 전달체 중의 하나인 HPMC의 물리화학적 특성 등에 대해 알아보고, 각각의 특성에 따라 실제 약물 전달 제제 내에서의 적용에 대해 고찰하고자 한다.

2. 본론

2.1 HPMC의 특성

2.1.1 HPMC의 물리화학적 특성

HPMC의 화학명은 propylene glycol ether of methylcellulose 이다. 화학적 구조는 그림 1과 같이 셀룰로오스 주사슬로 구성되어 있고, 여기서 치환체 R은 H, $-CH_3$ 이거나 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 이다.¹

셀룰로오스는 하이드록시 그룹의 강한 수소결합으로 인해 결정을 형성하여 물에 잘 녹지 않지만 HPMC는 비이온성을 나타내어 물에 대한 용해도가 높고 낮은 온도에서도 잘 용해되어, 점성이 있는 콜로이드 용액을 형성한다. 클로로포름, 에탄올, 에테르 등과 같은 유기 용매에는 거의 용해되지 않으나 에탄올과 디클로로메탄, 메탄올과 디클로로메탄, 물과 알콜의 혼합액에는 용해된다. 그리고 일반적으로 무미, 무취의 백색 분말로 자극성, 독성이 없으며 인체에 무해하다.

HPMC의 물리화학적 특성은 i) $-OCH_3$ 그룹의 비, ii) $-OCH_2CH(CH_3)OH$ 그룹의 비, iii) 분자량과 관계가 있다. 미국약전(USP)에서는 HPMC의 종류를 표 1과 같이 $-OCH_3$, $-OCH_2CH(CH_3)OH$ 의 비율에 따라서 HPMC1828, HPMC2208(K), HPMC2906(F), HPMC2910(E)으로 정의하고 있다. 앞의 두 숫자는 $-OCH_3$ 그룹의 비율이고, 뒤의 두 숫자는 $-OCH_2CH(CH_3)OH$ 그룹의 비율이다. 모

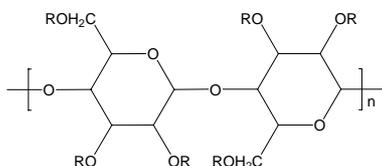


그림 1. HPMC structure.

표 1. Classification of HPMC Grade According to Ratio of Methoxy and Hydroxypropyl Substitution(USP)

Grade	Ratio of Methoxy	Ratio of Hydroxypropyl
1828	16.5~20	23~32
2208	19~24	4~12
2906	27~30	4~7.5
2910	28~30	7~12

든 등급의 HPMC가 다양한 제제에서 널리 이용되는데, 특히 약물방출제에 사용되는 것은 주로 상대적으로 점도가 높은 2208과 2910등급이다.² 미국약전(USP)에서는 HPMC의 점도측정법을 20 °C에서 2%용액으로 만들어 측정한다고 제시하고 있다. 이때 HPMC의 점도는 측정온도에 따라 크게 변하게 되는데 그 이유는 HPMC가 특정온도에서 젤로 변화하는 성질을 가지고 있기 때문이다. 온도에 따른 졸-젤-졸로의 상전이 현상은 분자내의 소수성 작용기들 간의 상호작용에 의해 중합체가 형성되기 때문이다. 또 다른 분류 방법으로는 HPMC의 등급에 따라 P: premium, LV: low viscosity, CR: controlled release, G: granular, S: surface treated, FG: food grade 등으로 나뉘이기도 한다.³

2.1.2 HPMC의 열적 특성

약물방출제 분야에서는 고분자의 유리전이온도(T_g) 또한 중요한 영향을 미친다. 그것은 고분자가 T_g 이하에서는 주사슬의 움직임이 매우 적으나 이상에서는 고분자 사슬의 움직임이 급격히 증가하게 되기 때문이다. T_g 가 낮은 고분자가 부형제로 사용된 제제의 경우에는 복용 후, 체내의 온도에 의한 고분자의 변형으로 약물 방출 거동에 많은 영향을 미치게 된다. 따라서 제제를 설계할때, 사용되는 부형제의 열적특성은 매우 중요하다. Doelker에 의해 측정된 HPMC의 T_g 를 표 2에 나타내었다.⁴ 이때 사용한 기기는 differential scanning calorimetry(DSC), differential thermal analysis(DTA), thermomechanical analysis(TMA), torsional braid analysis(TBA)와 dynamic mechanical analysis(DMA)이다. 측정 결과 170~180 범위의 T_g 를 가지는 것으로 확인되었다.⁵⁻¹³

거의 모든 방법에서 비슷한 유리전이온도를 보였으나, Methocel® K4M에서는 57 °C의 낮은 T_g 를 가지는 것이 확인되었다. 그 결과는 아직 명확히 규명되지는 않았지만 합성과정에서의 산소와 물의 영향이 클 것이라는 추측이 이루어지고 있다.²

2.2 약물 전달체로서 HPMC의 응용

2.2.1 경구제제에서 약물 전달체로서 HPMC의 응용

HPMC는 경구제제에서 과립과 정제의 함유물질로 이용된다. 그 중에서 정제의 결합제 및 정제나 과립의 필름코팅형성제로 많이 이

표 2. Glass Transition Temperature of HPMC Products⁴

Materials	Method	T_g (°C)	reference
HPMC 2910			
Methocel®E15	TMA	172~175	5
Pharmacoat®606	DSC	177	6
Pharmacoat®606	DSC	155	7
Pharmacoat®606	DSC	180	8
Pharmacoat®606	DTA	169~174	8
Pharmacoat®606	TBA	153.5, 158.5	8
Pharmacoat®606	DSC	155.8	9
Pharmacoat®606	TMA	163.8, 174.4	9
Pharmacoat®603	DMA	160	10
Pharmacoat®606	DMA	170	10
Pharmacoat®615	DMA	175	10
Pharmacoat®606	DMA	154	11
HPMC 2208			
Methocel®K4M	DSC	184	12
Methocel®K4M	DSC	*57	13

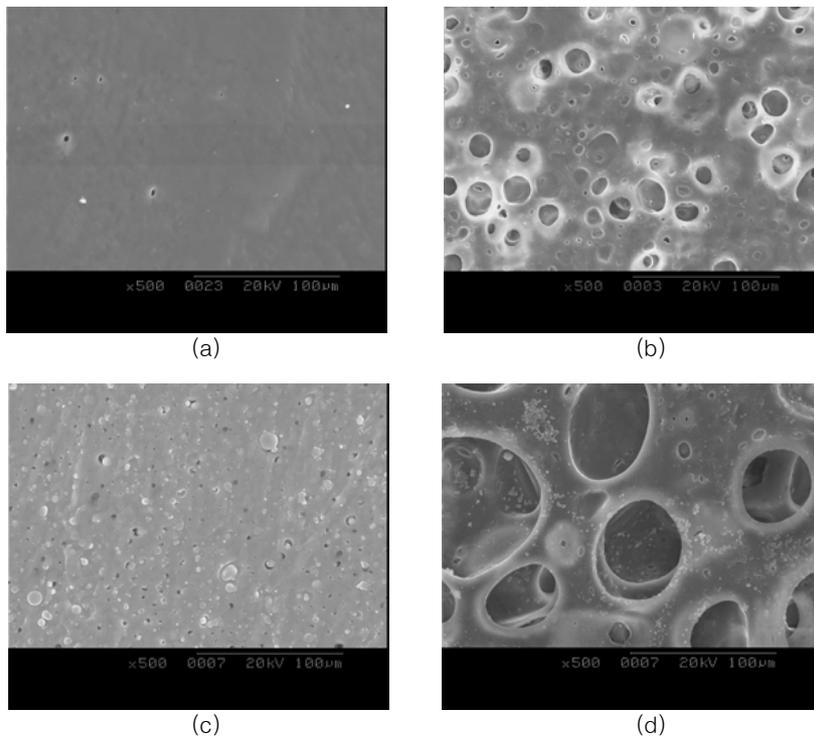


그림 2. SEM photographs of polymeric film prepared by HPMC and HPC; HPC polymeric film surface (a) before and (b) after dissolution test, and HPMC polymeric film surface (c) before and (d) after dissolution test.

용되는데, 과립의 결합제로 사용시에는, 제제 성분의 2~5% 사용되어지고, 정제 외부의 필름코팅제로 적용될 경우, 2~20%가 첨가된다. 또한 낮은 점도의 HPMC는 주로 물을 용매로 한 수계필름코팅에서 사용되고, 높은 점도의 HPMC는 유기용매를 통한 유기필름의 적용시에 이용된다. 이것은 제제 내에서 부형제 본래의 역할뿐만 아니라 제제를 제조하는 수율을 높이는 데도 도움을 준다.

특히 HPMC는 과립 제제에서 결합제로 사용되는 경우가 많은데, 이 때 같은 셀룰로오스 유도체인데서 동일하게 결합제로 사용된 HPC와 비교해보면, **그림 2**에서와 같이 HPMC가 다공형성물질로 사용된 반투막의 표면이 좀 더 거칠게 나타난 것을 알 수 있다. 그러나 HPC가 사용된 반투막의 코팅용액은 유기 용매에 잘 용해된 상태로 코팅이 되어 깨끗한 표면을 보인다. 이는 HPMC가 코팅과정에서 용매로 사용된 유기용매에 대한 용해도가 상대적으로 HPC에 비해 낮기 때문에, HPMC가 용액 내에서 완전히 용해되지 않고 분산된 상태도 존재하기 때문이다. 또한 용출시험 후에 반투막 내에 생성된 다공은 HPMC가 결합제로 사용된 반투막이 HPC가 사용된 것보다 많은 다공을 형성한 것을 볼 수 있다. 그 이유는 물에 대한 HPMC의 용해도가 HPC에 비해 상대적으로 높기 때문이다.

본 연구팀에서는 고혈압치료제인 니페디핀을 모델약물로 하고, 유동층 방법을 이용하여 과립을 제조하였다. 이때, 과립의 최종 멤브레인인 HPMC와 HPC를 결합제로 이용한 과립을 제조하고, 약물의 용출 시험을 실시하였다. 결과는 **그림 3**에서 확인할 수 있다. 이러한 결과 역시 HPMC의 친수성에 기인한 것이다. 또한 **그림 4**에서와 같이 친수성 매트릭스 정제의 결합제와 채널형성물질로도 널리 응용된다. 이 또한 HPMC의 친수성을 응용한 것이라 할 수 있겠다.¹⁴

그리고 HPMC는 수용액에서 용해되는 성질을 통해 제제 내에서

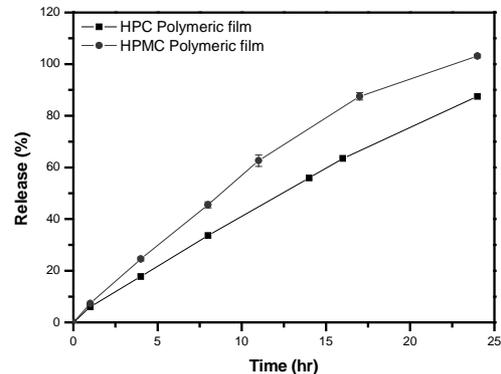


그림 3. Release profile of Nifedipine from the granule prepared from HPC or HPMC.

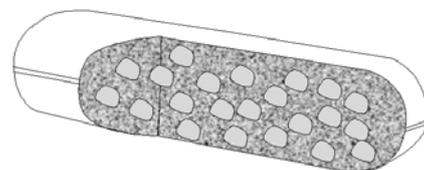


그림 4. The structure of matrix tablet.

약물의 방출을 제어하는 역할을 하기도 한다. 이때 약물 방출의 제어에 가장 고려되어야 하는 것이 HPMC의 입자 크기와 HPMC 용액의 점도이다. 왜냐하면 같은 등급의 HPMC라 하더라도, 작은 입자의 HPMC를 이용하여 제조한 정제나 캡슐의 인장강도가 증가하기 때문이다. 이것은 제제 내의 약물의 방출을 줄이는 역할을 한다.¹⁵ 이는 **표 3**에서 나타낸 바와 같이, 입자의 크기가 작고, 수용액 상에서 점도

가 낮을수록 우수한 인장강도를 가지는 것을 확인할 수 있다. 따라서 HPMC K100과 HPMC K4M 등은 상대적으로 우수한 기계적 물성으로 약물 방출을 제어하는 캡슐 등에 많이 적용된다.

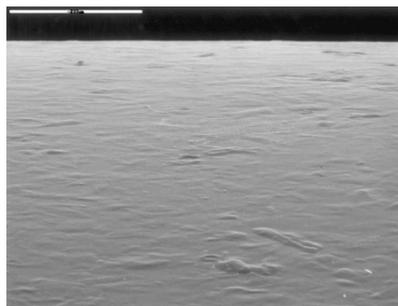
또한 HPMC는 물에 용해될때, 수용액의 pH에 관계없이 일정한 용해 속도를 가진다. 따라서 체내의 pH에 따른 약물 방출 변화를 막을 수 있어 일정한 약물의 방출을 유도할 수 있는 장점이 있다. 이와 같은 특성을 보다 발전시켜 **그림 5**와 **6**에서 보는 것처럼 HPMC를 일반적인 장용피 기재와 같이 과립을 담는 캡슐의 외벽에 코팅하여 보다 안정적인 장용피 효과와 약물의 방출제어를 유도할 수 있다.¹⁶ 이때 사용한 Eudragit®사의 FS30D와 L30D-55는 각각 메타아크릴산과 메틸아크릴레이트, 메틸메타아크릴레이트의 공중합체와 메타아크릴산과 에틸아크릴레이트의 공중합체이다. 이들은 각각 pH에 의해 용해도가 결정되는 장용피 기재이다.

2.2.2 점안제제에서 약물 전달체로서 HPMC의 응용

HPMC는 값싸게 구입 가능하고, 각막 표피 세포의 증식을 활성화시켜 우수한 각막 보호 기능을 가진다. 또한 자극성이 매우 낮고, 보습효과가 우수하다. 이러한 특성들을 응용하여 다양한 점안제제의 부

표 3. Tensile Strength According to Particle Size (compression speed is 15 mm/s, compression force is 10 kN)¹⁵

Particle size	Tensile strength			
	HPMC K100	HPMC K4M	HPMC K15M	HPMC K100M
<45	2.03±0.10	2.02±0.06	1.73±0.41	1.67±0.06
45~125	1.47±0.23	1.33±0.02	0.85±0.06	0.88±0.03
125~180	1.01±0.07	0.70±0.06	0.64±0.07	0.74±0.06
180~250	0.82±0.07	0.64±0.02	0.60±0.04	0.64±0.04
250~350	0.57±0.04	0.48±0.03	0.45±0.01	0.57±0.05



(a)



(b)

그림 5. SEM photographs of gelatin and HPMC capsule, (a) surface of HPMC coated capsule and (b) surface of gelatin capsule.¹⁶

형제로 적용되고 있다. 특히 이것은 여러 가지의 안과용 조성물에 폭 넓게 적용하는 것이 가능하고, 콘택트렌즈 착용시 일반적으로 눈의 건조에 의해 렌즈가 안구에 달라붙고 눈이 아프거나 출혈 되는 등의 현상이 일어나지만, HPMC를 이용한 점안제는 그런 단점을 많이 보완할 수 있을 뿐만 아니라 각종 콘택트렌즈의 착용 후에도 점안할 수 있다는 이점이 있다.¹⁷ 점안제제로의 HPMC는 제제 내에서 대략 0.45~1% w/w 정도로 함유된다.

그리고 기름젤리와 유사한 특성을 통해 안연고로의 적용도 가능하는데, 수용성 안약과 비해 지속적인 약물의 방출이 가능하다는 점에서 이점이 있다. 또한 인공눈물에서 윤활유의 역할로도 polyvinyl alcohol (PVA), polyvinyl pyrrolidone (PVP), retinol 용액(비타민 A 함유) 등과 함께 이용된다.

2.2.3 약물 전달체로서 HPMC의 기타 분야에서의 응용

HPMC는 캡슐이나 밴드제품에서의 점착제로도 사용되며, 하드 콘택트렌즈의 흡습제나 화장품, 식품에도 널리 사용된다. 또한 효모에 저항성이 우수하여 소스, 젤라틴 등의 다양한 가공식품으로도 널리 이용된다.

2.3 약물 전달체로서 HPMC 이외의 셀룰로오스 계열 고분자

서론에서 언급한 다양한 셀룰로오스 계열의 고분자들(MCC, HPC, CMC, EC, CA)은 생체 적합하여 다양한 제제연구에 많이 사용되고 있다.

그 중에서 MCC는 무색, 무취의 다공을 지니고 있는 결정상의 분말로 입자크기와 수분함유량에 따라서 그 특성과 응용범위가 달라진다.

일반적으로 경구제제나 캡슐의 제조 시 습식과립이나 직타형 정제에 결합제나 희석제로 널리 사용되고 있다. 정제의 결합제나 희석제로 사용 시에는 정제의 20~90%의 비율로 사용되고, 활택제로 사용 시에는 5~20%의 비율로서 사용되고 5~15%의 비율로는 정제의 붕해제 역할도 하고 있다.¹⁸⁻²³

다음으로 HPC는 경구 및 국소 처방에 많이 사용되고 있으며, 경구 제제에서 정제 결합제, 필름코팅기재 및 서방제제의 매트릭스 형성물질로 사용되고 있다. 또한 마이크로캡슐 공정에서 충진제로 사용되며, 국소처방에서는 피부투과 패치에서 사용되고, 안과용으로도 사용되고 있다. 서방성기재로 사용 시 15~35%, 정제의 결합제로는 2~6%, 정제의 필름코팅 시에는 5%의 비율로 사용되고 있다. 이때의 방출량은 사용한 HPC의 점도가 감소할수록 증가한다.²⁴⁻²⁹

세 번째로 EC는 무색, 무취, 무미의 분말로 코팅기재, 정제에서의

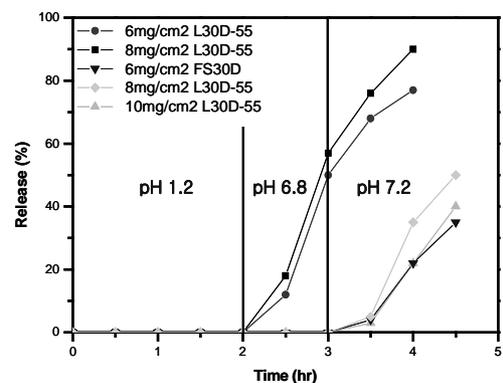


그림 6. Dissolution rates of HPMC capsules coated by Eudragit® FS30D or L30D-55.¹⁶

결합제, 충전제 및 점도 증강제로 쓰인다. 마이크로캡슐에 사용할 때 10~20%, 방출제어 정제에 사용시 3~20%, 정제나 과립의 코팅시에는 1~3%의 비율로 사용된다. 특히 정제나 과립에서 소수성 코팅 기재로서 많이 응용되는데, 약의 쓴맛을 차폐할 수 있고, 공정상에서의 안정성을 높일 수 있는 점에서 많이 사용되고 있다.³⁰⁻³³

마지막으로 CA는 약물방출제어 분야의 반투막구성요소로 널리 쓰이고 있으며, 정제나 캡슐에서 희석제로도 사용되고 있다. CA는 하이드록시 그룹의 일부분 혹은 전체가 아세틸화된 것으로 아세틸기의 비율과, 고분자 체인의 길이, 분자량에 따라 다양한 종류의 상품이 시판되고 있다. 일반적으로 CA는 아세톤과 물의 다양한 혼합비에서도 잘 녹으며, 디클로로메탄과 에탄올의 혼합액, 디메틸포름알데하이드, 다이옥산 등에 잘 녹는다. T_g 는 약 170~190 °C이고 T_m 은 230~300 °C에서 나타난다.

3. 결론

셀룰로오스 계열의 고분자들은 생체적합하고, 쉽게 구입가능하며, 우수한 안정성 등의 이점으로 현재 다양한 제제에서 부형제로 응용되고 있다. HPC, MCC, EC 등의 많은 셀룰로오스 계열의 고분자 중에서 HPMC는 약물을 효율적으로 전달하여 약물의 부작용을 줄이고 약물에 대한 우리 몸의 순응도를 높이고, 그 효능 및 효과를 극대화하기 위해 경구제제에서 과립이나 정제에서의 결합제, 채널형성물질, 약물방출제어기재, 필름코팅기재, 팽윤제, 그리고 점안제제에서의 안연고, 인공눈물, 경피제제에서의 점착제 등 다양한 제제에서 널리 사용되고 있다. 뿐만 아니라 현탁제, 유화제, 안정제, 식품 첨가제 등으로 폭넓은 이용 가능성이 있어 부형제로서의 HPMC의 이용 전망은 매우 밝다고 하겠다.

감사의 글 : 본 연구는 산업자원부 차세대 성장동력산업 과제(10016482)에 의하여 이루어졌으므로 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. R. C. Rowc, P. J. Sheskey, and P. J. Weller, *Handbook of Pharmaceutical excipients*(4th edition) Pharmaceutical Press, Washington (2003).
2. J. Siepman and N. A. peppas, *Adv. Drug. Deliv.*, **48**, 139, (2001).
3. C. L. Li, L. G. Martini, J. L. Ford, and M. Roberts, *J. Phar. Phar.*, **57**, 533 (2005).
4. E. Doelker, *Adv. Polym. Sci.*, **107**, 199 (1993).
5. F. C. Masilungan and N. G. Lordi, *Int. J. Pharm.*, **20**, 295 (1984).
6. C. A. Entwistle and R. C. Rowe, *J. Pharm. Pharmacol.*, **31**, 296 (1979).

7. A. O. Okhamafe and P. York, *Pharm. Res.*, **2**, 19 (1985).
8. P. Sakellariou, R. C. Rowe, and E. F. T. White, *Int. J. Pharm.*, **27**, 267 (1985).
9. A. O. Okhamafe and P. York, *J. Pharm. Sci.*, **77**, 438 (1988).
10. T. T. Kararli, J. B. Hurlbut, and T. E. Needham, *J. Pharm. Sci.*, **79**, 845 (1990).
11. K. Johnson, R. Hathaway, P. Leung, R. Franz, *Int. J. Pharm.*, **73**, 197 (1991).
12. E. Doelker, *Swetting behavior of wata-soluble cellulose derivatives*, Elsevier, Amsterdam (1990).
13. U. Cont, P. Colombo, A. Gazzaniga, M. E. Sangalli, and A. La Manna, *Biomaterials*, **9**, 489 (1988).
14. S. C. Jeong, S. K. Jeon, Y. H. Jo, M. S. Kim, B. Lee, G. Khang, and H. B. Lee, *Korea Polym. J.*, **29**, 288 (2005).
15. A. Nokhodchi, M. DH. Rubinstein, and J. L. Ford, *Int. J. Pharm.*, **126**, 189 (1995).
16. E. T. Cole, R. A. Scott, A. L. Connor, I. R. Wilding, H. Pe-terreit, C. Schminke, T. Beckert, D. Cade, *Int. J. Pharm.*, **231**, 83 (2002).
17. Kawai Saho, JP Patent 2006-282586.
18. Enezian GM, *Pharm. Acta. Helv.*, **47**, 321 (1972).
19. C. F. Lerk and G. K. Bolhuis, *Pharm Weekbl.*, **108**, 469 (1973).
20. C. F. Lerk, G. K. Bolhuis, and A. H. de Bore, *Pharm Weekbl.*, **109**, 945 (1974).
21. R. F. Lamberson and G. E. Raynor, *Manu Chem Aerosol News*, **47**, 55 (1976).
22. C. F. Lerk and G. K. Bolhuis, and A. H. de Boer, *J Pharm Sci.*, **68**, 205 (1979).
23. R. N. Chilamkurti, C. T. Rhodes, and J. B. Schwartz, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **8**, 63 (1982).
24. J. W. Wallace, J. T. Capozzi, and R. F. Shangraw, *Pharm. Technol.*, **7**, 94 (1983).
25. Y. Machida and T. Nagai, *Cem. Pharm. Bull.*, **22**, 2346 (1974).
26. H. Delonca, J. Joachim, and A. G. Mattha, *Farmaco(Prat)*, **32**, 157, (1977).
27. J. W. Stafford, J. F. Pickard, and R. Zink, *J. Pharm, Pharmacol.*, **30**, 1 (1978).
28. N. Kitamori, T. Makino, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **8**, 125 (1982).
29. J. L. Johnson, J. Holinej, and M. D. Williams, *Int. J. Pharm.*, **90**, 151 (1993).
30. D. Pollock and P. Sheskey, *Pharm. Technol.*, **20**, 120 (1996).
31. G. H. Klinger, E. S. Ghalli, S. C. Porter, and J. B. Schwartz, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **16**, 1473 (1990).
32. P. Katikaneni, S. M. Upadrashta, S. H. Neau, and A. K. Mitra, *Int. Pharm.*, **123**, 119 (1995).
33. P. Kulvanich, P. Leewawat, and V. Patomchaiwivat, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **28**, 727 (2002).